Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ORIGINAL BREVE
Artículo bilingüe inglés/español

Eficacia y seguridad de una nueva formulación de enjuague bucal de dexametasona para el manejo de la estomatitis en pacientes con cáncer

Effectiveness and safety of a novel dexamethasone mouthwash formulation in managing stomatitis in cancer patients

Xènia Fernández-Sala[1], Jaime Barceló-Vidal[1], Ignasi Tusquets[2,3,4], David Conde-Estévez[1,3,4]

[1]Servicio de Farmacia, Hospital Universitari del Mar, Barcelona. España. [2]Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari del Mar, Barcelona. España. [3]Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM), Barcelona. España. [4]Universitat Autónoma de Barcelona, Barcelona. España.

Autor para correspondencia
David Conde-Estévez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitari del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona, España.

Correo electrónico:
dconde@hospitaldelmar.cat

DOI: 10.7399/fh.11460

Resumen

Objetivo: Describir una nueva formulación de enjuague bucal con dexametasona y analizar su efectividad y seguridad en pacientes que reciben agentes antineoplásicos que producen estomatitis.

Método: Estudio observacional prospectivo realizado en un hospital universitario entre marzo de 2017 y noviembre de 2019. Se incluyeron los pacientes que iniciaron everolimus. El tratamiento consistió en enjuagar con solución oral de dexametasona dos veces al día hasta la interrupción del tratamiento con everolimus. Se reclutó una segunda cohorte de pacientes con estomatitis inducida por otros agentes antineoplásicos con alta probabilidad de provocar estomatitis. Se evaluó la efectividad y seguridad del enjuague bucal con dexametasona.

Resultados: Se reclutaron nueve pacientes en profilaxis con formulación de enjuague bucal con dexametasona; seis pacientes presentaban un diagnóstico de cáncer de mama, dos de tumor neuroendocrino y uno de carcinoma renal. Cuatro pacientes desarrollaron estomatitis leve (grado 1-2) y tres pacientes descontinuaron everolimus por otros eventos adversos relacionados con el tratamiento. Se prescribió enjuague bucal con dexametasona en cinco pacientes con estomatitis existente como tratamiento. Todos los pacientes lograron una reducción significativa de la gravedad de la estomatitis tras iniciar el enjuague bucal con dexametasona. En general, el nuevo enjuague bucal con dexametasona fue bien tolerado y no se requirieron reducción de dosis ni interrupción debido a estomatitis.

PALABRAS CLAVE
Dexametasona; Estomatitis; Enjuague oral; Everolimus; Afatinib.

Abstract

Objective: To present a new dexamethasone mouthwash formulation and analyze its effectiveness and safety among patients receiving stomatitis-producing antineoplastic agents.

Method: Prospective observational study conducted in a university hospital between March 2017 and November 2019. Consecutive patients starting everolimus were enrolled. Patients were instructed to rinse dexamethasone mouthwash formulation twice daily until discontinuation of everolimus. A second cohort of patients with existing stomatitis induced by high probability of producing stomatitis chemotherapy therapies was also recruited to assess treatment effectiveness. Effectiveness and safety of dexamethasone mouthwash formulation was assessed.

Results: Dexamethasone mouthwash formulation was prescribed in nine patients as prophylaxis. Six patients were diagnosed with breast cancer, two with neuroendocrine tumor and one with renal cell carcinoma. Four patients developed mild stomatitis (grade 1-2) and three patients discontinued everolimus due to other treatment-related adverse events. In addition, dexamethasone mouthwash formulation was prescribed as treatment in five patients with existing stomatitis. All patients achieved a significant reduction in the severity of stomatitis after starting the dexamethasone mouthwash formulation. In both cohorts, dexamethasone mouthwash formulation was well tolerated and neither dose reduction nor discontinuation related to stomatitis was required.

KEYWORDS
Dexamethasone; Stomatitis; Mouthwash; Everolimus; Afatinib.

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Conclusiones: La nueva formulación de enjuague bucal con dexametasona podría considerarse una alternativa adecuada para el manejo de la estomatitis.

Conclusions: Dexamethasone mouthwash formulation could be considered as a suitable alternative for stomatitis management.

Introducción

La estomatitis es un efecto adverso secundario habitual de la quimioterapia. Consiste en la aparición de lesiones ulcerosas dolorosas en la cavidad bucal que podrían impedir la ingesta de alimentos y convertirse en fuente de infecciones secundarias[1], reduciendo la adherencia al tratamiento quimioterápico y mermando la calidad de vida del paciente derivando en muchos casos en una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, lo que podría afectar la supervivencia[2].

El uso profiláctico de un enjuague bucal formulado con dexametasona (EFD) sin alcohol ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia y severidad de la estomatitis en pacientes con cáncer de mama tratadas con everolimus[3]. En el presente estudio, las pacientes se enjuagaron la boca cuatro veces al día con una solución de 0,1 mg/ml de dexametasona sin alcohol comercializada en los Estados Unidos. A las 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado 2 o superior fue del 2,4%, frente al 33% obtenido en el estudio BOLERO-2. La incidencia de estomatitis independientemente de su gravedad alcanzó el 21,2% frente al 67% obtenido en el mencionado estudio[3]. Los eventos adversos (EA) relacionados con el EFD fueron muy escasos, registrándose únicamente dos casos de candidiasis oral[3].

La hipótesis de que la estomatitis asociada a everolimus podría derivarse de un proceso inflamatorio[4,5] sugiere que enjuagues bucales basados en corticoesteroides podrían resultar efectivos para su tratamiento[6,7].

Sin embargo, el principal inconveniente de esta estrategia es la ausencia de enjuagues de dexametasona o de fórmulas magistrales estandarizadas en el mercado europeo. Además, no existen evidencias acerca de la eficacia del tratamiento con dexametasona en indicaciones de everolimus distintas al cáncer de mama ni en otros agentes causantes de estomatitis.

Nuestro objetivo en este estudio ha sido analizar el uso de una nueva formulación de EFD y evaluar su eficacia y seguridad en la prevención de estomatitis en pacientes tratados con everolimus. El EFD también fue evaluado como posible tratamiento para la estomatitis derivada de tratamientos quimioterápicos con una elevada capacidad de producir estomatitis.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional llevado a cabo en un hospital universitario entre marzo de 2017 y noviembre de 2019. Los sujetos se distribuyeron en dos cohortes. La primera estaba integrada por una serie de pacientes oncológicos consecutivos tratados con everolimus, independientemente de su indicación. La segunda cohorte incluía pacientes en quimioterapia con afatinib y fluorouracilo que habían desarrollado estomatitis de grado 2 o 3. Los sujetos de esta cohorte fueron seleccionados a discreción del investigador con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. Se excluyó a los pacientes menores de 18 años y a aquellos con alergia a la dexametasona o a los excipientes.

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes, incluyéndose información demográfica, clínica y relativa a la eficacia/seguridad del EFD utilizado. Asimismo, se recabaron datos relacionados con el tratamiento oncológico administrado, el diagnóstico, el momento en que se inició la administración del enjuague y la duración del tratamiento.

La tabla 1 muestra la composición del enjuague utilizado. En la cohorte preventiva, el EFD comenzó a administrarse al inicio del tratamiento antineoplásico. A diferencia de lo establecido en el ensayo SWISH[3], y para mejorar la adherencia, se instruyó a los pacientes a realizar sólo dos enjuagues diarios con dexametasona durante el tratamiento antineoplásico. La cohorte de tratamiento comenzó a utilizar el EFD a discreción del investigador. Los pacientes de este grupo podían utilizar el enjuague dos o cuatro veces al día, según criterio del investigador.

En la cohorte preventiva, el principal criterio de evaluación fue la incidencia de estomatitis, evaluada por el oncólogo tras el comienzo del tratamiento con el EFD. La incidencia de estomatitis (en general y discriminada por grados) se determinó en términos de recuentos y porcentajes a lo largo de todo el tratamiento.

Tabla 1. Enjuague bucal formulado con dexametasona

Enjuague bucal con 0,1 mg/ml de dexametasona	
Dexametasona fosfato sódico	0,05 g
Carboximetilcelulosa sódica 1%	5 g
Glicerina 15%	75 ml
Polisorbato 20 (Tween 20®)	2 gotas
Agua conservante	csp 500 ml
Agua conservante	
Metil 4-hidroxibenzoato (Nipagin®)	0,25 g
Propil 4-hidroxibenzoato (Nipasol®)	0,11 g
Agua purificada	csp 500 ml

Entre los criterios de evaluación secundarios utilizados cabe destacar la duración de administración de EFD, la necesidad de interrumpir el tratamiento antineoplásico o de reducir la dosis del mismo por la aparición de estomatitis u otros EA. La evaluación de la adherencia al tratamiento con el EFD se realizó en base a los registros farmacológicos y a entrevistas realizadas en el momento en que los pacientes recogían la medicación en el servicio de farmacia, utilizando la Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky[8,9].

Los EA fueron clasificados según la versión 5.0 de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE)[8]. Los valores de eficacia y seguridad fueron comparados con los descritos en los ensayos clínicos pivotales de everolimus (Afinitor®).

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se representaron mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIC) y las cualitativas se describieron a través de tablas de frecuencias (números absolutos y porcentajes). El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA versión 15.1 (StataCorp, College Station, Texas, EE. UU.).

Resultados

El estudio analizó un total de 14 pacientes (Tabla 2).

Cohorte preventiva

En esta cohorte se incluyeron nueve pacientes. Las características de los pacientes y del tratamiento administrado se resumen en la tabla 2. La cohorte estaba integrada por ocho mujeres y un hombre, de una mediana de edad de 70 años (RIC: 7). Seis pacientes tenían un diagnóstico de cáncer de mama (CM), dos de tumor neuroendocrino (TNE) y uno de carcinoma de células renales (CCR).

El criterio de evaluación primario para estomatitis de grado 2 o superior se cumplió en uno de los nueve pacientes (11%).

En tres pacientes fue necesario reducir la dosis de everolimus (el tiempo mediano hasta la reducción de la dosis fue de 55 días, RIC: 124). Cuatro de los nueve pacientes desarrollaron estomatitis leve (grado 1-2). Tres de los nueve pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento con everolimus debido a otros EA relacionados con el tratamiento, particularmente fatiga y erupciones cutáneas (Tabla 2).

El enjuague fue bien tolerado sin provocar molestia alguna. La adherencia fue del 100%.

En dos pacientes diagnosticadas con CM fue preciso reducir la dosis. La interrupción del tratamiento fue debido bien a la progresión de la enfermedad (dos pacientes) o bien a algún EA (tres pacientes). Cabe destacar que una paciente sigue en tratamiento tras 3 años sin haber desarrollado estomatitis.

En las pacientes con TNE se registró una gran variabilidad en la duración del tratamiento con everolimus, que osciló entre 3 semanas y 7 meses. En ambas pacientes fue preciso suspender el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad o a la aparición de EA.

Por último, el único paciente con carcinoma renal tuvo que empezar el tratamiento con 5 mg de everolimus por insuficiencia hepática. A las 5 semanas se observó progresión de la enfermedad.

Ningún paciente de nuestra cohorte presentó candidiasis como resultado del uso del EFD.

Cohorte de tratamiento

El total de pacientes ya en tratamiento en que se indicó el enjuague fue de cinco, cuatro mujeres y un hombre. La mediana de edad fue de 65 años (RIC: 18) (Tabla 2).

En todos los pacientes, a excepción del que recibía tratamiento con everolimus, fue necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Es interesante destacar que en todos los pacientes se evidenció una reducción en la gravedad de la estomatitis tras el tratamiento con el EFD.

En este grupo, un paciente tenía el diagnóstico de TNE, otra de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y tres de cáncer colorrectal (CCR).

El paciente con TNE comenzó a recibir everolimus como tratamiento para su patología, debiéndose interrumpir la terapia por la aparición de estomatitis de grado 2 un mes más tarde. Tras 2 semanas de tratamiento con EFD, consiguió reducirse la estomatitis a grado 1 y reiniciar el tratamiento con everolimus. Finalmente, la estomatitis desapareció.

La paciente con CPNM comenzó su tratamiento con 30 mg de afatinib. A pesar de obtenerse una respuesta parcial, fue necesario reducir la dosis y, eventualmente, suspender el tratamiento a causa de la aparición de una estomatitis de grado 2. Tras la atenuación de la gravedad de la estomatitis (que se redujo a grado 1), y la aparición de evidencias de progresión de la enfermedad, se reanudó la administración de 30 mg de afatinib combinado con el EFD. Un mes más tarde, tras la desaparición total de la estomatitis, se indicó un aumento de la dosis de afatinib a 40 mg. No se observó nueva aparición de estomatitis y, lo que es más relevante, se registró una respuesta parcial al tratamiento. Seis meses después hubo que reducir la dosis de afatinib por una erupción cutánea de grado 2 hasta progresión de la enfermedad.

La primera de las tres pacientes con CCR recibió quimioterapia a base de FOLFOX (leucovorina + fluorouracilo + oxaliplatino), desarrollando estomatitis de grado 3 tras 11 ciclos. Tras aplicarse un enjuague bucal con bicarbonato y hialuronato sin mejoría alguna, se optó por reducir la dosis de FOLFOX y añadir el EFD. El resultado fue una leve mejoría en la estomatitis. Dos ciclos más tarde se registró una estomatitis grave, obligando a un cambio de tratamiento.

La segunda paciente con CCR también recibió FOLFOX, desarrollando una estomatitis de grado 2 tras el primer ciclo. En consecuencia, se optó por reducir la dosis de fluorouracilo y se indicó el enjuague cuatro veces al día durante los primeros 5 días del ciclo. Finalmente, tras varias reducciones de dosis, hubo que suspender la administración del bolo de fluorouracilo del cuarto ciclo debido a una mala tolerancia del tratamiento y la aparición de estomatitis.

La última paciente con CCR inició el tratamiento con FOLFOX-bevacizumab. Además de otros EA, se registró la aparición de estomatitis de grado 1 a partir del primer ciclo, lo que obligó a realizar varias reducciones de dosis. Tras 14 ciclos, la estomatitis aumentó a grado 2, por lo que se indicaron enjuagues con dexametasona cuatro veces al día durante los primeros 5 días de cada ciclo. De este modo se consiguió reducir la

Tabla 2. Características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad (años)	Fármaco antineoplásico	Dosis inicial	Reducción de dosis	Indicación	Indicación enjuague dexametasona	Duración aplicación enjuague (días)	Grado de estomatitis al inicio del uso del enjuague	Grado de estomatitis al final del uso del enjuague	EA por los que se redujo la dosis / interrumpió el tx
1	Mujer	70	Everolimus	10 mg	5 mg	CM	Preventiva	Aún en tx	NA		
2	Mujer	66	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	287	NA		Progresión de la enfermedad
3	Mujer	75	Everolimus	10 mg	5 mg	CM	Preventiva	63	NA		Fatiga grado 3 Erupción cutánea grado 2
4	Mujer	71	Everolimus	5 mg		TNE	Preventiva	24	NA		Perforación intestinal
5	Mujer	64	Everolimus	10 mg	5 mg	TNE	Preventiva	286	NA	2	Progresión de la enfermedad
6	Mujer	70	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	46	NA	1	Diarrea grado 2 Fatiga grado 2 Anorexia grado 2
7	Mujer	57	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	122	NA		Progresión de la enfermedad
8	Hombre	84	Everolimus	5 mg		CR	Preventiva	36	NA	1	Progresión de la enfermedad
9	Mujer	58	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	21	NA	1	Erupción cutánea grado 3
10	Hombre	52	Everolimus	10 mg		TNE	Tratamiento	29	2		
11	Mujer	73	Afatinib	40 mg	30 mg	CPNM	Tratamiento	62	2		Erupción cutánea grado 2 Progresión de la enfermedad
12	Mujer	55	FOLFOX	80%	60%	CCR	Tratamiento	10	3	1-2	Progresión de la enfermedad
13	Mujer	65	FOLFOX	100%	80%	CCR	Tratamiento	5	2	1	
14	Mujer	77	FOLFOX-BVZ	80%	60% + interrupción BVZ	CCR	Tratamiento	5	2	1	

BVZ: bevacizumab; CCR: cáncer colorrectal; CM: cáncer de mama; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CR: carcinoma renal; FOLFOX: ácido fólico + fluorouracilo + oxaliplatino; TNE: tumor neuroendocrino; Tx: tratamiento.

gravedad de la estomatitis a grado 2, requiriéndose la administración de lidocaína para aliviar el dolor en la boca.

Discusión

Para nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que analiza los resultados de un EFD alternativo para pacientes sometidos a un tratamiento de quimioterapia con alta probabilidad de producir estomatitis. El estudio también evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo del EFD utilizado.

Nuestro protocolo difiere del utilizado en el ensayo SWISH, en que se instruyó a los pacientes de la cohorte preventiva a usar el EFD dos veces al día para facilitar el cumplimiento terapéutico[10], que se incrementó al 100%. Creemos que el 95% de cumplimiento descrito en el estudio SWISH podría no replicarse en la vida real utilizando la frecuencia de uso recomendada por sus autores[3]. El uso del EFD también se indicó a lo largo del tratamiento antineoplásico en la cohorte preventiva para evitar la reaparición de la estomatitis.

En la cohorte preventiva, la incidencia de estomatitis de grado 2 o superior fue inferior a la descrita en el ensayo pivotal BOLERO-2, a pesar del reducido número de la muestra [una (11%) de un total de nueve pacientes en el presente estudio, frente a 159 (33%) de 482 pacientes en el estudio BOLERO-2]. En 8 semanas el EFD consiguió reducir la incidencia de estomatitis de cualquier grado de gravedad, y de estomatitis de grado 2 o superior, en un 27% y un 59%, respectivamente, en comparación con lo publicado en el estudio BOLERO-2.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que, a las 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado 2 o superior fue del 2,4%, y la incidencia de estomatitis independientemente de su gravedad fue del 21,2%, puede apreciarse que, al igual que en el estudio SWISH, los pacientes del presente estudio registraron una reducción en la incidencia de estomatitis.

Los EA que más frecuentemente obligaron a reducciones de dosis o interrupciones de tratamiento fueron similares a los publicados en estudios anteriores: neumonitis, disnea y fatiga[2]. Además, la razón principal de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

Aunque no se observaron mejorías en todos los pacientes tras el tratamiento con el EFD, no fue necesario reducir la dosis ni interrumpir el tratamiento a causa de la estomatitis. Cabe destacar que no se registraron EA relacionados con el uso del enjuague. De hecho, ningún paciente desarrolló candidiasis bucal a pesar del uso prolongado del mismo [duración mediana: 76,6 (98,3) días].

Por último, este estudio ha demostrado que el EFD analizado podría utilizarse en otras indicaciones con los mismos niveles de eficacia y seguridad, y durante tiempos más prolongados que los descritos hasta el momento.

Los EA más habituales asociados a afatinib fueron erupción cutánea, diarrea, estomatitis, náuseas y anorexia[11]. Cabe señalar que este estudio es el primero en proporcionar datos sobre la eficacia de un EFD en la estomatitis secundaria a la administración de afatinib. En concreto, se pudo demostrar que la estomatitis desaparecía al administrarse la dosis completa de afatinib. Al interrumpirse el tratamiento con afatinib se produjo una progresión de la enfermedad, pero al reanudarlo a dosis completa se logró una respuesta parcial. A pesar de nuestra experiencia limitada, creemos que se podría considerar el uso del EFD en pacientes tratados con afatinib que presenten estomatitis.

Los fármacos que interfieren con la síntesis del ADN como el 5-fluorouracilo están asociados a mucositis oral en cerca del 40-60% de los casos[12]. Varios estudios han demostrado que la aplicación de crioterapia antes, durante y hasta 30 minutos después de la administración de un bolo de 5-fluorouracilo reduce la estomatitis de manera significativa[12]. El EFD se utilizó en pacientes con estomatitis grave inducida por 5-fluorouracilo resistente a otros tratamientos. Por desgracia, los resultados en estos pacientes no fueron óptimos. Podría argumentarse que el fluorouracilo interfiere con la síntesis del ADN, causando la muerte de las células, mientras que everolimus y afatinib inhiben un mecanismo de crecimiento celular diferente.

Entre las limitaciones de este estudio cabe mencionar el escaso tamaño de la muestra, la falta de aleatorización y la ausencia de un brazo control. No obstante, constituye el primer estudio en práctica clínica real que evalúa la eficacia y toxicidad de un EFD en diferentes indicaciones de everolimus y otros tratamientos de quimioterapia con probabilidad de provocar estomatitis.

En definitiva, el EFD podría ser una alternativa idónea a los productos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la estomatitis. Es preciso llevar a cabo un mayor número de estudios con cohortes de pacientes más amplias para proporcionar datos más certeros sobre la eficacia del uso de enjuagues bucales con dexametasona en el tratamiento y la prevención de la estomatitis.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Según el ensayo SWISH, el uso profiláctico de un enjuague bucal formulado con dexametasona es una opción válida para prevenir la mucositis oral provocada por el tratamiento con everolimus. No obstante, fuera de Estados Unidos no se comercializa ningún enjuague bucal de estas características. En este estudio se describe un nuevo enjuague bucal de dexametasona y se proporcionan datos adicionales sobre frecuencia de administración, otros agentes e indicaciones.

El uso dos veces al día de un enjuague formulado con dexametasona debería considerarse una opción potencialmente eficaz para la prevención y el tratamiento de la estomatitis provocada por la administración de everolimus, e incluso por otros agentes antineoplásicos, independientemente de la indicación para la que hayan sido prescritos.

Bibliografía

1. Pico JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. Oncologist. 1998;3:446-51. PMID: 10388137
2. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi G, *et al.* Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. Ann Oncol. 2014;25:808-15. DOI: 10.1093/annonc/mdu009
3. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, Glaspy JA, Peguero JA, Pluard TJ, *et al.* Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18:654-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30109-2
4. Sonis S, Andreotta P, Lyng G. On the pathogenesis of mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS)-studies using an organotypic model of the oral mucosa. Oral Dis. 2017;23:347-52. DOI: 10.1111/odi.12616
5. Chambers MS, Rugo HS, Litton JK, Meiller TF. Stomatitis associated with mammalian target of rapamycin inhibition. J Am Dent Assoc. 2018;149:291-8. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.10.024
6. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, Pavel M, Ravaud A, Franz D, *et al.* Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with ef fi cacy. Ann Oncol. 2016;27:519-25. DOI: 10.1093/annonc/mdv595
7. Staves K, Ramchandran K. Prevention and treatment options for mTOR inhibitor-associated stomatitis. J Community Support Oncol. 2017;15:74-81. DOI: 10.12788/jcso.0335
8. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 [5x7] [Internet]. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). 2017 [consultado 01/04/2020], p. 155. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
9. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. J Clin Hypertens. 2008;10:348-54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
10. Keukenmeester R, Slot D, Rosema N, Van der Weijden G. Determination of a comfortable volume of mouthwash for rinsing. Int J Dent Hyg. 2012;10:169-74. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2012.00565.x
11. Barron F, de la Torre-Vallejo M, Luna-Palencia RL, Cardona AF, Arrieta O. The safety of afatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:1563-72. DOI: 10.1080/14740338.2016.1236910
12. Chaveli-López B, Bagan-Sebastián J. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. J Clin Exp Dent. 2016;8:0-0. DOI: 10.4317/jced.52917